

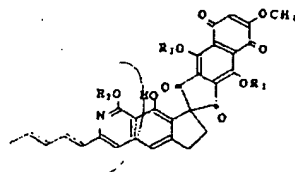
PUBLICATION NUMBER : 61044868
 PUBLICATION DATE : 04-03-86
 APPLICATION DATE : 09-08-84
 APPLICATION NUMBER : 59166683

APPLICANT : SS PHARMACEUT CO LTD;

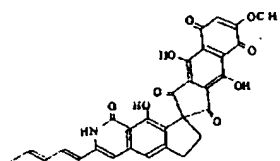
INVENTOR : NAKAJIMA TOSHIKI;

INT.CL. : C07D221/20 // A61K 31/435 A61K 31/435

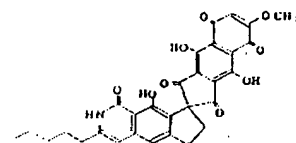
TITLE : NOVEL FREDERICAMYCIN A DERIVATIVE



I



II



III

ABSTRACT : NEW MATERIAL: A fredericamycin A derivative shown by the formula I (R_1 is H, ethoxycarbonyl, or acyl; R_2 is lower alkyl; dotted line shows that corresponding bond may exist or may not).

EXAMPLE: A methyl derivative of fredericamycin A-diethylcarbonate.

USE: An antibacterial agent, or a carcinostatic. Having improved antibacterial and activity, and higher stability than fredericamycin A.

PREPARATION: For example, fredericamycin A shown by the formula II or tetrahydrofredericamycin A shown by the formula III, a side chain reduced product of the compound shown by the formula II is reacted with ethyl chloroformate as a carbonating reagent to give a fredericamycin A-diethylcarbonate derivative, which is alkylated to give a compound shown by the formula I where R_1 is ethoxycarbonyl or acyl.

⑨ 日本国特許庁 (J.P.)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-44868

⑪ Int. Cl.⁴
C 07 D 221/20
// A 61 K 31/435

識別記号 庁内整理番号
ADU 8413-4C
ADZ

⑬ 公開 昭和61年(1986)3月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 新規なフレデリカマイシンA誘導体

⑮ 特 願 昭59-166683

⑯ 出 願 昭59(1984)8月9日

⑰ 発 明 者	長 谷 川 博 司	八千代市八千代台西3-1-8 東光荘
⑰ 発 明 者	横 井 好 一	柏市柏7-3-3 コーポ金子203号
⑰ 発 明 者	成 田 雅	千葉市千草台2-2-30-103
⑰ 発 明 者	浅 岡 健 光	成田市加良部1-17-1-306
⑰ 発 明 者	茎 田 憲 一	柏市松葉町1-19-14-403
⑰ 発 明 者	石 関 誠 司	八千代市米本1359 米本団地3-19-201
⑰ 発 明 者	中 島 利 章	千葉県印旛郡酒々井町東酒々井4-4-72
⑰ 出 願 人	エスエス製薬株式会社	東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
⑰ 代 理 人	弁理士 有賀 三幸	外2名

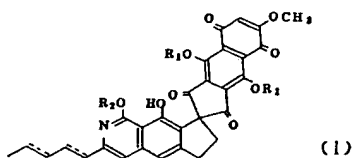
明 細 部

1. 発明の名称

新規なフレデリカマイシンA誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式 (I)

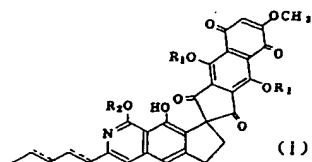


(式中、 R_1 は水素原子、エトキシカルボニル基又はアシル基を、 R_2 は低級アルキル基を示し、点線は対応する結合が存在しても存在しなくてもよいことを示す)
で表わされるフレデリカマイシンA誘導体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なフレデリカマイシンA誘導体、更に詳細には次の一般式 (I)

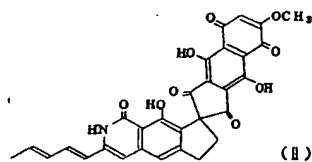


(式中、 R_1 は水素原子、エトキシカルボニル基又はアシル基を、 R_2 は低級アルキル基を示し、点線は対応する結合が存在しても存在しなくてもよいことを示す)

で表わされるフレデリカマイシンA誘導体に関する。

〔従来の技術〕

従来、ストレプトミセス グリセウス
(*Streptomyces griseus*) FCRC - 48 の培
養物から次式 (I)



で表わされる抗腫瘍抗生物質、フレデリカマイ
シシン A [Fredericamycin A (NSC - 305263)]
が単離されることが知られている [J. Antibiotics
34 巻, 1389~1401 頁 (1981) 及び同
34 巻, 1402~1407 頁 (1981)]。
〔発明が解決しようとする問題点〕
しかしながら、このフレデリカマイシシン A

特開昭61- 44868 (2)

は抗菌作用が弱く、また不安定であるという
難点があつた。

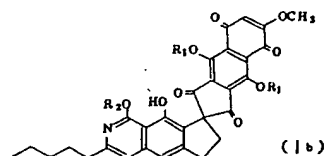
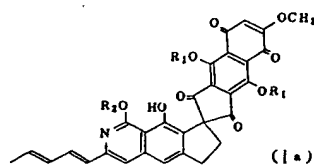
〔問題点を解決するための手段〕

そこで、本発明者はフレデリカマイシシン A
の斯かる欠点を克服せんと、種々の誘導体を
合成し、その薬理作用及び安定性を検討して
いたところ、上記式 (I) で表わされるフレデ
リカマイシシン A 誘導体が優れた抗菌作用及び
抗腫瘍作用を有し、しかもフレデリカマイシ
ン A に比較して極めて安定であることを見出
し本発明を完成した。

従つて、本発明は抗菌剤及び制癌剤として
有用なフレデリカマイシシン A 誘導体 (I') を提
供するものである。

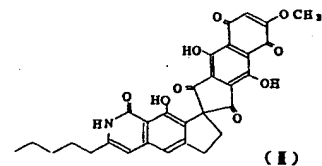
本発明のフレデリカマイシシン A 誘導体 (I')

は、更に次の二群の化合物 (Ia) 及び (Ib) に
大別される。



式 (Ia) 及び (Ib) のうち、R₁ がエトキシカ
ルボニル基又はアシル基で表わされる化合物

は、フレデリカマイシシン A (I) 又はその側鎖
遊元体である次式 (II)



で表わされるテトラヒドロフレデリカマイ
シシン A を、カルボネート試薬としてクロルギ
酸エチルと反応させることによつて製造され
るフレデリカマイシシン A - ジエチルカルボネ
ート誘導体、又は通常のアシル化法によつて
カルボン酸若しくはその反応性誘導体を反応
させることによつて製造されるフレデリカマ
イシシン A - ジアシル誘導体をアルキル化反応
に付することによつて製造される。このアル

特開昭61- 44868(3)

キル化反応はヨウ化アルキル-酸化銀法を用い、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、55~80℃の温度で1~5時間行なうのが好ましい。

次に式(1a)及び(1b)のうち、R₁が水素原子で表わされる化合物は、対応するR₁がエトキシカルボニル基で表わされる化合物のカルボネート保護基を除去することによつて製造される。反応条件はジオキサンなどの溶媒と、pH 3~4の緩衝液との混液を用いて、1~3日間加熱還流するのが最もよい。本加水分解反応において溶液のpHが8以上もしくは2以下の場合では複雑な分解反応が起り、目的物を得ることは出来ない。

また式(1b)のR₁が水素原子で表わされる

化合物は、式(1a)のR₁が水素原子で表わされる化合物を適当な還元剤で還元した後、部分酸化することによつても製造することが出来る。

[作用]

このようにして得られた本発明の代表的化合物について、その抗菌作用、抗腫瘍作用及び安定性を試験した結果は次のとおりである。なお、被検化合物としては後記実施例に記載の化合物を使用した。

(1) 抗菌作用

フレデリカマイシンA誘導体(I)及びフレデリカマイシンA(II)の各種微生物に対する最小発育阻止濃度(MIC)を第1表に示す。

試験菌培養条件：イノキュラムサイズ10⁶セ

ル/ml。バクテリアの場合は、ミューラー・ヒントン・アガー(Difco社製)で、37℃にて18~20時間培養し、酵母、カビの場合は、グルコース・ペプトン培地で28℃にて120時間培養した。

第1表

被検菌	被検化合物	最小発育阻止濃度 MIC (μg/ml)				
		化合物1	化合物3	化合物4	化合物5	フレデリカマイシンA
サツカロミセス・ルーキシー (<i>Saccharomyces rouxii</i> 6507)		25	12.5	5.0	1.56	>100
ピリキュラリア・オリイゼ (<i>Piricularia oryzae</i> IAM 5016)		0.78	0.78	0.39	0.78	>100

(2) 抗腫瘍作用

フレデリカマイシンA誘導体(I)のエールリツヒカルシノーマ(Ehrlich)に対する治療効果を下記方法により試験した。結果を第

2表に示す。なお表中の延命効果は無処理群の生存日数(C)に対する治療群の生存日数(T)の比を百分率を以て表わした。

実験方法：

5×10⁶個の腫瘍細胞をICRマウス(♀、日本クレア)の腹腔内に移植し、24時間後より被検化合物を1日1回計10回腹腔内に投与し、投与開始後45日間観察を続けた。

第2表

被検化合物	投与量 (mg/kg/日)	抗腫瘍活性 T/C (%)
化合物1	4	125
	8	161以上
	16	244以上
化合物3	2	132
	4	231以上
	8	273以上
化合物4	4	196以上
	8	267以上
	16	308以上
化合物5	1	131
	2	166以上
	4	239以上

(3) 安定性

フレデリカマイシンA誘導体(I)及びフレデリカマイシンA(II)の水溶液中での安定性を下記方法により試験した。結果を第3表に示す。

実験方法:

被検化合物及びフレデリカマイシンAをそれぞれジメチルスルホキシドに溶解し、生理食塩水を用いて希釈し、被検化合物の最終濃度を10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整した。上記検液につき、高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)により、所定時間後の被検化合物の残存率を測定した。

以下余白

第3表

被検化合物	残存率 %					
	0	3	6	24	48	72時間
化合物4	100	93.8	90.0	82.2	78.4	75.3
化合物5	100	95.6	91.7	85.5	81.9	78.1
フレデリカマイシンA	100	78.9	64.0	38.1	27.3	18.4

〔発明の効果〕

本発明化合物は、上記試験結果から明らかに如く、優れた抗菌、抗腫瘍活性を有し、しかもフレデリカマイシンAに比べ高い安定性を有する。

〔実施例〕

次に参考例及び実施例を挙げ、本発明を説明する。

参考例1

テトラヒドロフレデリカマイシンAの製造:

フレデリカマイシンA 0.50 gをテトラヒドロフラン30 mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.07 gを加え室温攪拌下接触還元を行なった。10時間反応後、析出した黄色の還元体をクロロホルム-メタノール混液に溶解し、パラジウム炭素を除去し、母液に少量のジメチルスルホキシドを加え3時間室温にて攪拌した。析出した赤色結晶を回収し、クロロホルム-メタノール混液より再結晶を行ない、テトラヒドロフレデリカマイシンA(II)の赤色結晶0.29 g(収率60%)を得た。

融点 300℃以上

UV $\lambda_{\text{ジオキサン max}}$ nm(ϵ)

243(69,000), 285(18,500), 298
(18,900), 322(9,500), 337(11,400),
353(10,600), 507(10,600)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$

1750, 1720, 1650, 1610

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm($\text{CDCl}_3-\text{CF}_3\text{COOD}(10:1)$)

6.96(s, 1H), 6.44(s, 1H), 6.32(s, 1H),
3.96(s, 3H), 3.32(t, 2H), 2.55(t, 4H),
1.8~1.1(m, 6H), 0.88(t, 3H)

$\text{Mass } M^+ m/z$ 543

元素分析値(%) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ (分子量543.53)

として

C H N

実験値 66.11 4.65 2.57

理論値 66.29 4.63 2.58

参考例 2

フレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの製造:

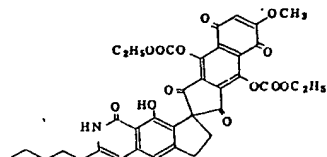
フレデリカマイシン A 1.08 g (2 mmol) をピリジン 40 ml に溶解し、0℃ 攪拌下、無水テトラヒドロフラン 6 ml に溶解したクロルギ酸エチル 2.16 g (20 mmol) を約 30 分間かけて滴下した。滴下終了後たぐちに反応液を、氷冷した 2 N 塩酸 400 ml に注加し、析出した沈殿を採取し、水洗し、乾燥した。この沈殿物を酢酸エチル-メタノール混液より再結晶して、フレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの黄褐色結晶 1.15 g (収率 83.9%) を得た。

6.17 (s, 1H), 6.2~5.6 (m, 3H), 4.40 (q, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.43 (t, 6H)
Mass M⁺ m/z 683

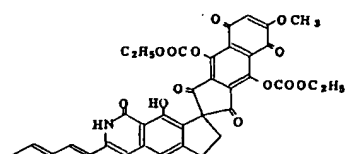
参考例 3

テトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの製造:

テトラヒドロフレデリカマイシン A を用い、参考例 2 と同様にして 85.5% の収率でテトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートを得た。



特開昭 61-44868(5)



融点 260℃ (分解)

UV λ_{ジョキサン} nm (ε)
232(52000), 259(57900), 305 (18100), 319(22700), 333(24900), 359(30300), 375(34500), 395 (22700)

IR ν_{max} KBr cm⁻¹
1780, 1725, 1695, 1660, 1625

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃)
12.13 (s, 1H), 9.44 (b.s., 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.30 (s, 1H),

融点 284~286℃ 炭根黄色結晶

UV λ_{ジョキサン} nm (ε)
234(67000), 337(15000), 351 (16100)

IR ν_{max} KBr cm⁻¹
1775, 1725, 1695, 1660, 1625

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃)
12.15 (s, 1H), 9.72 (b.s., 1H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.41 (q, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.44 (t, 6H), 1.8~1.1 (m, 6H), 0.80 (t, 3H)

Mass M⁺ m/z 687

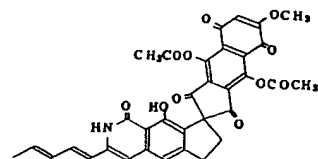
参考例 4

フレデリカマイシン A - ジアセテートの製

特開昭61-44868(6)

造:

フレデリカマイシンA 0.54g (1.0 mmol) をピリジン 20 ml に溶解し、0℃で攪拌下、ピリジン 5 ml に溶解した無水酢酸 1.02g (1.0 mmol) を約 30 分間かけて滴下し、0℃で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷した 2N 塩酸 200 ml に注加し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。伊過後、伊液を減圧乾固し、残渣を酢酸エチル-酢酸混液より再結晶して、フレデリカマイシンA-ジアセテートの黄褐色結晶 0.52g (収率 83.5%) を得た。



融点 300℃以上

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ε)

393nm(21,200), 374nm(32,100),

359nm(27,200), 333nm(22,400),

319nm(21,400), 305nm(17,300),

258nm(49,800), 235nm(46,600)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

1780, 1720, 1690, 1655, 1625

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl₃)

12.02(b.s., 1H), 10.32(br., 1H), 6.71

(s., 1H), 6.68(m., 1H), 6.22(s., 1H),

6.11(s., 1H), 6.1~5.5(m., 3H), 3.84

(s., 3H), 3.21(t., 2H), 2.5(2H),

2.45(s., 6H), 1.56(d., 3H)

Mass $M^+_{m/z}$ 623

実施例 1

フレデリカマイシンA-ジエチルカルボネート 0.68g (1 mmol) に酸化銀 1.16g (5 mmol) と無水ジオキサン 50 ml を加えて、75~80℃で攪拌下、ヨウ化メチル 5 ml を約 10 分間かけて滴下した。滴下終了後、同条件下で 90 分間加熱し、冷後無機物を伊過して除き、伊液を減圧乾固した。残渣をアセトンより再結晶してフレデリカマイシンA-ジエチルカルボネートのメチル体 (1a)

式中、 $R_1 = -\text{COOC}_2\text{H}_5$ 、 $R_2 = -\text{CH}_3$ (化合物

1) の黄褐色結晶 0.32g (収率 56.3%) を得た。

融点 250℃(分解)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ジオキサン}}$ nm (ε)

231(53,700), 266(54,200), 303

(25,100), 318(31,000), 329(31,500),

356(29,400), 373(23,200)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

1775, 1725, 1695, 1660, 1625

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl₃)

8.77(s., 1H), 7.26(m., 1H), 7.05(s., 1H),

6.91(s., 1H), 6.17(s., 1H), 6.5~5.8

(m., 3H), 4.41(q., 4H), 4.07(s., 3H),

3.89(s., 3H), 3.32(t., 2H), 2.54(t., 2H),

1.84 (4, 3H), 1.44 (1, 6H)

Mass $M^+ m/z$ 697

実施例 2

実施例 1 においてフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの代わりにフレデリカマイシン A - ジアセテートを用いる以外は実施例 1 と同様にして (1a) 式中、 $R_1 = -COCH_3$ 、 $R_2 = -CH_3$ の化合物 (化合物 2) を得た。

融 点 274~276°C (分解) 黄褐色結晶

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ジオキサン}}$ nm (ε)

233 (54,300), 266 (56,000), 304

(25,800), 318 (33,100), 331 (34,000),

354 (29,300), 372 (23,300)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

1780, 1720, 1690, 1655, 1620

238 (78,400), 324 (9,100), 338

(10,700)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

1775, 1725, 1695, 1650, 1625

$^1\text{H-NMR}$ δ_{ppm} (CDCl_3)

8.84 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (s, 1H),

6.19 (s, 1H), 4.42 (q, 4H), 4.02 (s, 3H),

3.91 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.60 (m, 4H),

1.45 (t, 6H), 1.9~1.2 (m, 6H), 0.89

(t, 3H)

Mass $M^+ m/z$ 701

実施例 4

実施例 1 で得られたフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートのメチル体 (化合物 1) 0.45 g (0.65 mmol) をジオキサン

特開昭 61- 44868 (7)

$^1\text{H-NMR}$ δ_{ppm} (CDCl_3)

8.79 (s, 1H), 7.4~6.9 (m, 3H), 6.5~5.8

(m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),

3.30 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.48 (s, 6H),

1.83 (d, 3H)

Mass $M^+ m/z$ 637

実施例 3

実施例 1 においてフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの代わりにテトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートを用いる以外は実施例 1 と同様にして (1b) 式中、 $R_1 = -COOC_2H_5$ 、 $R_2 = -CH_3$ の化合物 (化合物 3) を得た。

融 点 268~270°C 淡橙黄色結晶

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ジオキサン}}$ nm (ε)

80 ml に溶解し、酒石酸 - 酒石酸ナトリウム緩衝液 (pH 3) 40 ml を加えて、110°C で 1.5 日間加熱処理した。冷却、反応液を水 300 ml 中に加え、4°C で一夜放置し、析出した沈殿を回収し、乾燥した。母液は少量の酢酸を含むクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。濃縮液に n - ヘキサンを加えて析出した沈殿を回収した。両操作で得た沈殿を合わせてシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行ない、1% (v/v) 酢酸 - クロロホルム混液希出分画より得た赤色結晶を酢酸 - クロロホルム - n - ヘキサン混液より再結晶して、フレデリカマイシン A のメチル体 [(1a) 式中、 $R_1 = -H$ 、 $R_2 = -CH_3$ (化合物 4)] の赤色結晶 0.26 g (収率

72.8%)を得た。

融点 230℃(分解)

UV λ_{max} ジオキサン nm(ε)

246(49,200), 301(29,900), 316

(31,800), 327(30,600), 356(25,000),

374(22,300), 506(9,400)

IR ν_{max} KBr cm^{-1}

1750, 1720, 1640, 1610 第1図

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl_3 - CD_3COOD)

7.22(m, 1H), 7.10(s, 1H), 6.94(s, 1H),

6.29(s, 1H), 6.5~5.7(m, 3H), 4.09

(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.36(t, 2H),

2.55(t, 2H), 1.84(d, 3H) 第2図

Mass M^+/z 553

実施例5

特開昭61-44868(8)

実施例4において化合物1の代わりに実施

例3で得られた化合物3を用いる以外は実施

例4と同様にして(1b)式中、 $\text{R}_1 = -\text{H}$ 、

$\text{R}_2 = -\text{CH}_3$ の化合物(化合物5)を得た。

融点 249~251℃

UV λ_{max} ジオキサン nm(ε)

244(73,800), 286(14,700), 295

(14,800), 323(9,000), 336(8,100),

506(9,300)

IR ν_{max} KBr cm^{-1}

1750, 1720, 1645, 1610 第3図

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl_3 - CD_3COOD)

7.10(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.36(s, 1H),

4.05(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.34(t, 2H),

2.60(m, 4H), 1.9~1.2(m, 6H), 0.90

(t, 3H) 第4図

Mass M^+/z 557

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は各々化合物4のIR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す図面である。

第3図及び第4図は各々化合物5のIR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す図面である。

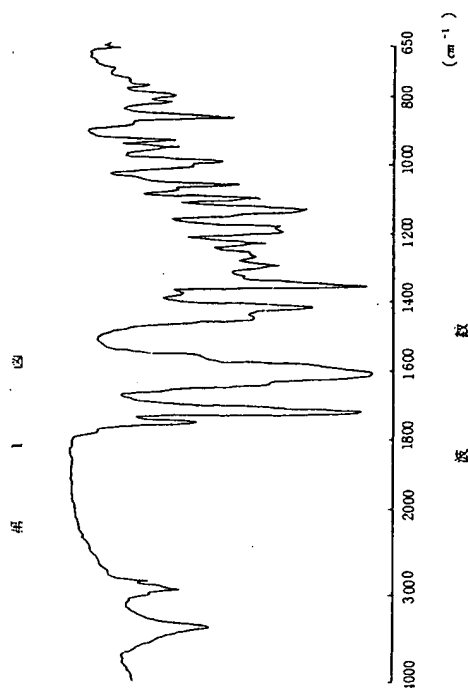
以上

出願人 エスエス製薬株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

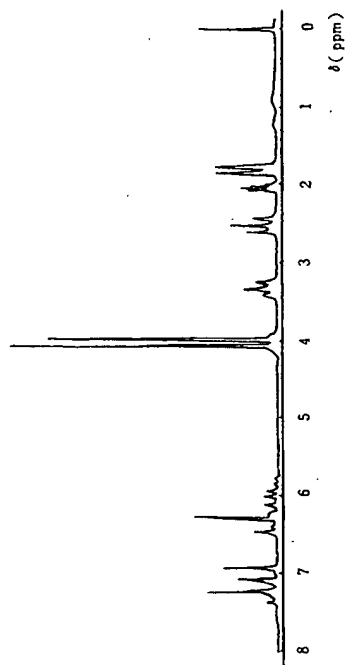
弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫

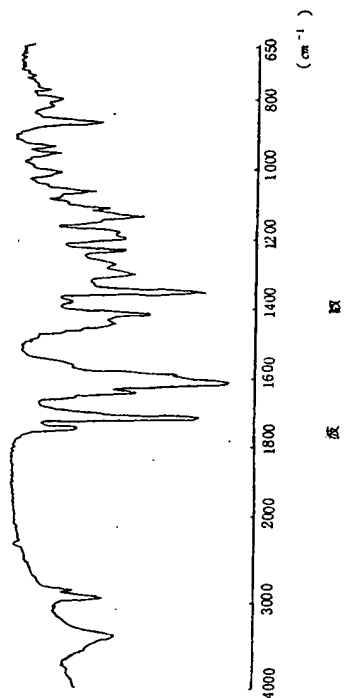


特開昭61-44868(9)

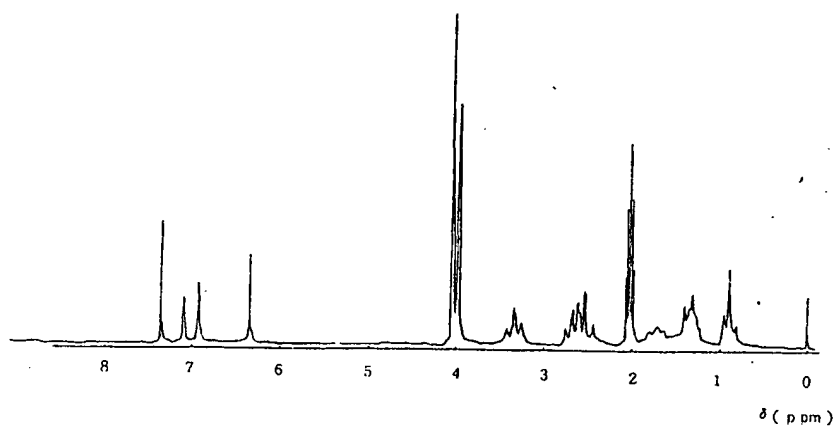
第 2 図



第 3 図



第 4 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.